

La enfermedad celíaca hoy

Dr. M. García Martín

Servicio de Pediatría. Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva

INTRODUCCIÓN

Desde la descripción basada en datos clínicos de la enfermedad celíaca (EC) por Samuel Gee (1888)¹ hasta hoy, la evolución conceptual de esta entidad ha progresado de manera notable al irse descubriendo aspectos ligados a los mecanismos etiopatogénicos, así como la constatación de una mayor frecuencia de la enfermedad al considerarse otras formas clínicas añadidas a las inicialmente descritas. De gran interés y repercusión en los datos epidemiológicos han representado la aparición de marcadores diagnósticos relacionados con los mecanismos inmunológicos de la mucosa intestinal, así como con el sustrato genético indiscutible de esta enfermedad.

En la actualidad, la EC es un padecimiento complejo, que representa un modelo de interacción entre factores ambientales (gluten), genéticos (sistema de histocompatibilidad HLA) e inmunológicos (marcadores serológicos). En el momento actual la EC se considera una enfermedad del intestino delgado mediada por linfocitos T, e inducida por la ingesta de gluten dietético y que es padecida por individuos genéticamente predispuestos.

Es objetivo de esta ponencia el revisar los últimos aspectos de esta enfermedad de forma sintética, remitiendo para una mayor extensión a la bibliografía seleccionada a continuación.

Epidemiología

En los últimos 20 años, con los nuevos métodos de sospecha, la EC ha pasado de ser una enfermedad que condicionaba un número relevante de consulta en los 2 primeros de vida, a ser una entidad diagnosticada cada vez más en otros grupos de edades (incluso edad adulta) al abrirse el espectro sintomatológico y avanzarse en el conocimiento de las alteraciones inmunológicas (del intestino delgado y sistémicas).

Es en relación con la aparición y aplicación de los marcadores serológicos cuando los datos relacionados con la prevalencia de la enfermedad han cambiado de forma rotunda (tabla I)^{2,3}.

Tabla I Prevalencia de la enfermedad celíaca según diagnóstico clínico o según los marcadores serológicos

Área geográfica	Prevalencia según el diagnóstico clínico	Prevalencia según los marcadores serológicos
Brasil	?	1:400
Dinamarca	1:10.000	1:500
Finlandia	1:1.000	1:130
Alemania	1:2.300	1:500
Italia	1:1.000	1:184
Holanda	1:4.500	1:198
Noruega	1:675	1:250
Sáhara	?	1:50
Eslovenia	?	1:550
Suecia	1:330	1:190
Reino Unido	1:300	1:112
Estados Unidos	1:10.000	1:111
Media mundial	1:3.345	1:266
España	1:1.500	1:300

Muchos casos son diagnosticados por síntomas o por historia familiar; estos casos representan la parte visible de un supuesto iceberg y, en términos cuantitativos, expresan la incidencia de la enfermedad. La parte sumergida del iceberg representa los casos no diagnosticados.

¿QUÉ ES EL GLUTEN Y CUÁL SU PAPEL EN EC?

El análisis de composición de las harinas de determinados cereales (modelo el trigo) demuestra que está constituido por agua (12%); almidón (74%), lípidos (2%) y proteínas (12%).

La porción proteica de los cereales tiene varias fracciones en dependencia con su solubilidad en

determinados medios: agua (albúminas), en CINA (globulinas), en alcohol (gliadina), insolubles (gluteninas). Son las fracciones gliadina y glutenina las que intervienen en el desencadenamiento de la enfermedad en individuos predispuestos a ellos. Esta fracción gliadina se subdivide en otras fracciones o prolaminas (alfa, beta, gamma, omega). Lo referido hasta aquí al trigo es igualmente aplicable a otros cereales (cebada; su fracción prolamina se conoce como orceína), (centeno; su equivalente a la gliadina es secalina, siendo la avenina la prolamina de la avena). En la actualidad la avena parece desligarse de los tres cereales referidos antes y posiblemente no sea inductora de enfermedad al igual que otros cereales (arroz, maíz), aunque este fenómeno posiblemente esté correlacionado con la menor cantidad de prolamina que la avena contiene en proporción a los otros cereales mencionados.

La gliadina, orceína, secalina y avenina presentan en su composición un elevado contenido de glutamina (> 30%) y prolina (> 15%). Los últimos conocimientos en la composición de estas fracciones apuntan hacia residuos de aminoácidos resistentes a las proteasas gástricas, duodenales e intestinales (es el residuo 57-89 de la α -2 gliadina el mejor conocido, aunque se han descubierto en la actualidad 15 diferentes residuos ligados a otras fracciones de gliadina)⁴. Estos residuos, al actuar como epítomos para las células T intestinales, parecen guardar relación con el desencadenamiento de las alteraciones inmunológicas de la célula intestinal al ser absorbidos, íntegros hasta la mucosa.

ETIOPATOGENIA DE LA EC

En 1997, Dieterich⁵ identifica la enzima transglutaminasa tisular (TGt) como el antígeno mayoritario en la EC. La actividad aumentada de la TGt en la mucosa duodenal de los pacientes celíacos, junto al hallazgo de la gliadina como sustrato preferido de esta enzima, sugiere que la TGt desempeña un papel fundamental en el desarrollo de la enfermedad⁶. Se ha demostrado que la TGt desamina los péptidos inmunógenos de la gliadina condicionando la aparición de epítomos con aumento de afinidad por el antígeno HLA DQ2 o DQ8, así como una potenciación de las células T gluten-específicas^{4,7}.

La unión de estos péptidos residuales (desaminados por la TGt) con linfocitos T CD4 sensibilizados frente al péptido produce cantidades significativas de citocinas (interferón- γ : INF- γ , interleucina 10: IL-10, ...) que, solas o en combinación con otros mediadores

Tabla II Enfermedades asociadas a enfermedad celíaca

Dermatitis herpetiforme	Nefropatía IgA
Diabetes mellitus tipo I	Sarcoidosis
Déficit aislado de IgA	Fibrosis quística
Púrpura trombopénica	Epilepsia asociada a calcificaciones cerebrales
Anemia autoinmune	Esterilidad/abortos
Tiroiditis	Síndrome de Sjögren
Hepatitis autoinmune	Vasculitis
Síndrome de Down	Artritis reumatoide
Síndrome de Turner	
Vitíligo	

(factor de necrosis tumoral α , ...) es citotóxico para las células epiteliales, pudiendo así a contribuir a la inmunopatología de la EC al condicionar inflamación y remodelamiento de la mucosa intestinal^{7,9}.

Hay estudios que correlacionan el número de linfocitos sensibilizados con la cantidad de citocinas mediante el uso de anticuerpos monoclonales frente a INF- γ e IL-10 expresados por los linfocitos T sensibilizados al ponerlo en contacto con solución activadora con el péptido de la gliadina Q65E⁷.

Igualmente, las reacciones referidas antes producen la aparición de anticuerpos (antigliadina, antiencomiso y antitransglutaminasa) que serán la base de los marcadores serológicos de la EC, que serán considerados en el apartado del diagnóstico. En la mucosa intestinal del celíaco no tratado el número de células plasmáticas secretoras de IgA está significativamente aumentado⁹.

CLÍNICA DE LA EC

La presentación clínica de la EC, al igual que la epidemiología, ha sido reconsiderada de forma sustancial en los últimos años. En la actualidad, aparte de las **formas clásicas de EC** (diarrea crónica, anorexia, distensión abdominal, pérdida de peso, vómitos, irritabilidad/letargia, crisis celíaca) propias de niños de edades inferiores a 2 años, cada vez más se diagnostica esta enfermedad con otros espectros sintomáticos en los que son mínimos o ausentes los síntomas digestivos.

Las formas no clásicas de EC son las de más difícil diagnóstico. Se requiere suspicacia clínica para pensar en EC ante la heterogeneidad de presentaciones clínicas que esta entidad puede presentar en sus síntomas (a veces sólo generales)^{10,11,18}.

En la actualidad y siguiendo la teoría del iceberg, se puede dividir la EC en tres aspectos:

1. EC activa: representada por aquellas formas de presentación en las que se evidencia algún síntoma clásico, bien en forma florida, o en formas monosintomáticas o paucisintomáticas. Estas formas paucisintomáticas pueden estar integradas por manifestaciones extradigestivas (retraso del crecimiento, retraso puberal, anemia ferropénica refractaria a ferrotterapia oral, hipertransaminemia, hipoplasia esmalte dentario, estomatitis aftosa recidivante, artralgias/artritis, ...)
2. EC silente: representada por pacientes que presentan atrofia vellositaria intestinal que se normaliza tras dieta exenta de gluten y que no presentan manifestaciones clínicas o éstas son mínimas. En estos casos el diagnóstico de sospecha sólo se podrá basar en estudios de *screening* aplicados a poblaciones de riesgo:
 - a. Familiares de celíacos en primer grado.
 - b. Enfermedades asociadas a la EC^{9,13-15} (tabla II).
3. EC latente: representa a un grupo de pacientes que, consumiendo gluten, no presentan síntomas y si se les practica una biopsia yeyunal, ésta es normal. Estos pacientes en un período anterior o posterior han presentado o presentarán una atrofia severa de vellosidades intestinales, que se normaliza con una dieta exenta de gluten.

DIAGNÓSTICO DE EC

En la actualidad el diagnóstico sólo puede establecerse con la práctica de biopsia yeyunal, que mostrará la atrofia vellositaria parcial o total con hiperplasia críptica y aumento de los linfocitos intraepiteliales.

1. Los marcadores serológicos de EC no pueden sustituir los datos histológicos, pues éstos presentan sensibilidad y especificidad diferentes según los distintos laboratorios. No obstante, son útiles en las siguientes circunstancias^{6,7,10,16,17}:
 - a. Casos de sospecha débil (formas clínicas asintomáticas o atípicas)
 - b. Selección de pacientes para práctica de biopsia yeyunal.
 - c. Método auxiliar para control de cumplimiento de dieta, tras la práctica de biopsia.
 - d. Selección del momento idóneo para repetición de biopsia, en los casos de 2 ó 3 biopsias.

Los marcadores más usados en la actualidad son:

- a. Anticuerpos antigliadina (AAG):
 - Son predominantemente de clase IgA e IgG.
 - i. Sensibilidad de IgA AAG mayor del 90%.
 - ii. Especificidad variable según población estudiada (mayor del 85% en pacientes con patología digestiva).
 - iii. IgG sensibles, pero poco específicos. A valorar su realización en pacientes con déficit de IgA sérica demostrada.
 - Varios métodos para su determinación. Los más extendidos son los que se basan en enzimoimmunoanálisis, siendo técnicas fáciles, reproducibles y baratas.
 - b. Anticuerpos antiendomio (AAE):
 - Se detectan en *muscularis mucosae* del mono, o sobre el cordón umbilical.
 - Los métodos más empleados para su determinación se basan en inmunofluorescencia.
 - Su presencia se correlaciona más estrechamente con daño mucoso en enfermos celíacos que los AAG.
 - Son predominantemente IgA.
 - En general, presentan sensibilidad y especificidad superiores al 90%.
 - i. Menor sensibilidad en menores de 2 años y adolescentes.
 - c. Anticuerpos antitransglutaminasa (tTG)^{19,20}:
 - Presentan un comportamiento similar a los AAE.
 - Su determinación se basa en métodos enzimáticos.
 - Útiles en monitorización del tratamiento dietético, así como para permitir establecer la indicación de biopsia postprovocación.
2. En la actualidad el diagnóstico definitivo de EC requiere la realización de **biopsia yeyunal**^{16,17}. La evolución de su indicación y el número de biopsias han variado igualmente en los últimos años:
 - a. Los criterios de ESPGAN de 1970 (Interlaken) precisaban la realización de 3 biopsias seriadas para establecer el diagnóstico definitivo, siendo imprescindible que la primera biopsia se realizara estando el paciente ingiriendo gluten de forma libre.
 - b. Los criterios ESPGAN de 1990 (Budapest) plantean cambios:

- i. Aconsejan sólo la práctica de segunda biopsia (de control de normalidad histológica) en los siguientes casos:
 - Paciente asintomático (con sólo anticuerpos positivos y negativización posterior tras retirada de gluten), al practicársele la primera biopsia.
 - Cuando la respuesta clínica a la retirada dietética del gluten es dudosa.
 - Cuando el diagnóstico de sospecha (sobre la base de la primera biopsia) se haya realizado en pacientes menores de 2 años de edad.
 - En pacientes en los que se le retiró el gluten sin práctica de biopsia previa.
- ii. En todos los demás casos, SÓLO se requerirá:
 - Remisión clínica con desaparición de síntomas tras la dieta sin gluten.
 - En los adultos se considera que la realización de una primera biopsia es suficiente para establecer el diagnóstico, si desaparecen los síntomas y además se negativizan los anticuerpos.
- c. Para la práctica de segunda biopsia se considera necesaria en la actualidad el que se cumplan otros requisitos:
 - i. Practicarla durante al menos 2 años tras la primera biopsia y el seguimiento de un régimen estricto sin gluten dietético.
 - ii. No practicarla antes de los 6 años de edad (prevención de la hipoplasia del esmalte dentario). Igualmente es recomendable realizarla antes del inicio del desarrollo puberal para no interferir con éste.
- d. La valoración de una tercera biopsia yeyunal (tras evidenciarse normalización histológica en segunda biopsia) se deberá valorar individualmente.
- e. Otra consideración actual, seguida por muchos autores, reside en la valoración de las tres biopsias clásicas sólo cuando sean necesarias para el diagnóstico en aquellos casos en los que exista duda diagnóstica, hasta que se disponga de manera sistemática de marcadores tan fiables como la biopsia. Se está iniciando la práctica del **fenotipaje de los linfocitos intraepiteliales (i-LIE)**²³ a partir de muestras de biopsia yeyunal, mediante citometría de flujo:
 - i. Representan una contribución importante al diagnóstico de EC, al aumentar el porcentaje de especificidad.
 - ii. Las formas latentes de EC pueden ser diagnosticadas con una sola prueba biopsica.
 - iii. Única prueba que permanece alterada tras la retirada completa y estricta del gluten dietético.
 - iv. Pueden servir también para el conocimiento de transgresiones dietéticas, pues el porcentaje de linfocitos intraepiteliales no se altera.
- f. Igualmente se han planteado cambios en la **prueba de provocación** con gluten (tras la práctica de la segunda biopsia):
 - i. No se considera necesaria su realización cuando concurren las siguientes circunstancias:
 - Historia clínica concordante.
 - Primera y segunda biopsias compatibles con la sospecha clínica.
 - Riesgo genético comprobado²¹. En nuestro medio se considera:
 - HLA clase II, DR3; DQ2 (DQA*10501, DQB1*0201) y/o
 - Antecedentes de familiar en primer grado con diagnóstico de certeza de EC.
 - Cuando no existan dudas razonables.
 - ii. Igualmente no se considera recomendable su realización en:
 - Pacientes que padezcan de forma concomitante enfermedades autoinmunes o procesos crónicos severos.

TRATAMIENTO

Se acepta de forma unánime que el único tratamiento de la EC se apoye en la exclusión permanente (a lo largo de toda la vida) del gluten dietético¹².

Según el Código Alimentario Internacional, se considera a un alimento exento de gluten cuando el contenido de éste es menor a 0,05 g por 100 g del contenido de nitrógeno o 0,3% del contenido proteico en los granos del cereal tóxico para el celíaco.

Los alimentos de fabricación industrial se consideran exentos de gluten cuando tienen menos de 200 ppm de almidón de trigo. Un problema no claramente resuelto en la actualidad reside en la ausencia de un sistema convencional de detección fiable del contenido en gluten de los alimentos.

Se ha evidenciado que existen diferencias de sensibilidad individual de cada paciente para el gluten.

Este punto pudiera estar en relación con un grupo de celíacos tolerantes de la avena, al ser este cereal el de menor contenido en prolaminas.

Por lo anteriormente expuesto, se recomienda el uso de alimentos naturales frente a los de elaboración industrial, existiendo guías informativas de alimentos prohibidos, dudosos y permitidos, que permitan elaborar dietas lo más normales y variadas posibles.

A considerar, por su trascendencia, la existencia de medicamentos de uso habitual que pueden contener gluten o almidón de trigo.

Sólo a veces y de forma transitoria, es preciso añadir otras medidas terapéuticas:

1. Retirada transitoria de la lactosa en lactantes, hasta la recuperación de la capacidad lactásica de la vellosidad intestinal. Rara vez el período superará 1 mes desde la retirada del gluten dietético tras la práctica de la primera biopsia yeyunal.
2. Al existir frecuentemente en el momento de la primera biopsia yeyunal un déficit de hierro, es recomendable, a veces, aplicar suplementos de hierro y vitaminas en el primer mes de inicio del tratamiento.

En etapa de experimentación se encuentran varias líneas de investigación ligadas al progresivo conocimiento de las bases etiopatogénicas de la EC, y así se vislumbran como perspectivas futuras de tratamiento las siguientes^{4,24}:

1. La enzima bacteriana prolil-endopeptidasa podría ser útil en la detoxificación del gluten. Esta enzima (en estudios *in vitro*) actuaría sobre los péptidos residuales del gluten que se absorben íntegramente en la mucosa intestinal, escindiéndolos en partículas no dañinas (sin existencia de epítomos). Una píldora de peptidasa antes o con las comidas como único tratamiento de la enfermedad celíaca, sin necesidad de restricciones en la dieta, es una hipótesis esperanzadora, pero queda todavía un largo camino por recorrer hasta que se confirme como un tratamiento seguro y eficaz.
2. Estudios dirigidos a la fabricación de una vacuna de aplicación nasal u oral, una vez se conozcan de forma precisa los epítomos inmunodominantes que participan en la génesis de la EC.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gee S. On the coeliac disease. *St. Bart. Hosp Rep* 1888; 24:17-20.
2. Fasano A. *Gastroenterology* 2001; 120:636-651.
3. Maluenda C. Monografías Pediatría 2002; 138:285-292.
4. Lu Shan, Molberg O, Parrot I, et al. Structural Basis for Gluten Intolerance in Celiac Sprue. *Science* 2002; 297: 2275-2279.
5. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997; 3: 797-801.
6. Bruce SE, Bjarnason I, Peters TJ. Human jejunal transglutaminase: demonstration of activity, enzyme kinetics, and substrate specificity with special relation to gliadin and celiac disease. *Clin Sci* 1985; 68: 573-9.
7. Anderson RP, Degano P, Godkin AJ, Jewell DP, Hill A. In vivo antigen challenge in celiac disease identifies a single transglutaminase-modified peptide as the dominant A-gliadin T-cell epitope. *Nat Med* 2000; 6: 337-42.
8. Nilsen EM, Jahsen FL, Lundin KE, et al. Gluten induces an intestinal cytokine response strongly dominated by interferon gamma in patients with celiac disease. *Gastroenterology* 1998; 115: 551-63.
9. Farrell RJ, Ciarán PK. Current Concepts: Celiac Sprue. *N Engl J Med* 2002; 346(3): 180-8.
10. Books LS. Diagnosing celiac disease in 2002: Who, Why, and Whow? *Pediatrics* 2002; 109: 952.
11. Polanco I. Enfermedad celíaca. *Pediatrka* 2000; supl 1:1.
12. Hekkens WTH. The quest for gliadin: limit and tolerance. En: Mearin ML, Mulder CJJ (Eds.). *Coeliac disease: 40 year gluten-free*. Klumer Academic Publishers, The Netherlands 1991; 101-106.
13. Ruiz Díaz A, Polanco I. Exposición al gluten y aparición de enfermedades autoinmunes en la enfermedad celíaca. *Pediatrka* 2002; 22:311-9.
14. Vitoria JC. Enfermedades asociadas. En: Real Patronato sobre discapacidad, ed. *Enfermedad celíaca*, 1ª ed. Madrid: Gráficas Marte, 2001: 57-61.
15. Collin P, Kaukinen K, Valimarki M, Salmi J. Endocrinological disorders and celiac disease. *Endocrine Reviews* 2002; 23(4): 464-483.
16. Walker-Smith JA, Guandalini S, Schmitz J, Shmerling DH, Visakorpi JK. Revised criteria for the diagnosis of celiac disease. Report of Working Group of ESPGAN. *Arch Dis Child* 1990;65:909-911.
17. Polanco I, Martín M, Larrauri J. Relación de los anticuerpos IgA anti-transglutaminasa tisular con la situación morfológica de la mucosa intestinal en niños con enfermedad celíaca. *Pediatrka* 2001; 21:43-54.
18. Ferguson A, Arranz E, O'Mahony S. Clinical and pathological spectrum of celiac disease-active, silent, latent, potential. *Gut* 1993; 34:150-151.
19. Dieterich W, Laag E, Schopper H. Antibodies to tissue transglutaminase as predictors of celiac disease. *Gastroenterology* 1998; 115:1317-21.

20. Sulkanen S, Halttunen T, Laurila K. Tissue transglutaminase autoantibody enzyme-linked immunosorbent assay in detecting celiac disease. *Gastroenterology* 1998; 115:1322-8.
21. Sollid LM, Thorsby E. HLA susceptibility genes in celiac disease : genetic mapping and role in pathogenesis. *Gastroenterology* 1993; 105:910-922.
22. Márquez M, Rodríguez J. Tratamiento de la enfermedad celiaca. La dieta sin gluten. *Monografías de Pediatría* 2002; 138:311-314.
23. Eiras P, Camarero C, León F. Linfocitos intraepiteliales en la enfermedad celiaca. *An Esp Pediatr* 2002; 56(3): 224-32.
24. Hausch F, Shan I, Santiago NA. Intestinal digestive resistance of immunodominant gliadin peptides. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 283: 996-1003.